

Febril nütropeni

Empirik Antibakteriyel Tedavi Yönetimi

Dr. Hüseyin Aytaç Erdem
Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD

Tanım

- Ateş: Oral veya aksiller tek sefer 38.3° C ve üstü veya bir saat süreyle $38.0-38.2^{\circ}$ C
- Nötropeni: Nötrofil düzeyi $<500/\text{mm}^3$ veya $500-1000/\text{mm}^3$ olup, yakın kemoterapiyi takiben 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen durumlar
- Derin nötropeni $< 100/\text{mm}^3$

Kanser Hastalarında İnfeksiyona Eğilim Yaratan Faktörler

- Nötropeni
($< 500/\text{mm}^3$)
- Sıvısal bağışıklık bozuklukları
- Hücresel bağışıklık bozukluğu
- Kompleman eksikliği
- Mukoza ve deri bütünlüğünün bozulması
- Kateterler
- Kontrolsüz kanser
- Obstrüktif olaylar
- Splenektomi

İnfeksiyon kategorileri

- FOU (Sebebi açıklanamayan ateş)
 - Gösterilebilmiş. klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş
- Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon
 - Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği infeksiyon (örneğin; pnömoni, perianal infeksiyon gibi)
- Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon
 - Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyon

Öykü ve fizik muayene

- Ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı (odinofaji, perineal ağrı), deri döküntüsü, ishal, öksürük, ilaç allerjisi vs
- Fizik incelemede periodontum, farenks, oral mukoza, akciğer, perine, anüs, deri
- Kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları, göz dibi...



Hastadan hangi tetkikleri istemeliyiz?

Temel laboratuvar testleri

- Tam kan sayımı
- Rutin biyokimya testleri
 - BUN, kreatinin, elektrolitler, SGOT, SGPT
 - Nefrotoksik ajan kullanımı
 - BUN, kreatinin, elektrolitler tedavi süresince üç günde bir, tekrarlanmalı

Mikrobiyolojik incelemeler

- Hastanın özelliklerine bakılmaksızın
 - Kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü), idrar kültürü*.
 - Aspergillus antijeni (galaktomannan)
- Hastanın semptom ve bulgularına göre
 - Balgam
 - Kateter giriş yeri sürüntüsü
 - Dışkı
 - BOS
- **Lökosit değerleri düşük olduğundan direk bakılar silik olabilir !**

Radyoloji

- PA akciğer grafisi
- Uzamış ateş
 - HRCT
- Sinüzit bulguları-üst damakta nekroz
 - Paranasal BT
- Batında hassasiyet-tiflit?
 - Batın USG

Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed?[▽]

[Andrew Lee](#),¹ [Stanley Mirrett](#),² [L. Barth Reller](#),^{2,3} and [Melvin P. Weinstein](#)^{1,4,*}

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

- 1 Ocak 2004-31 Aralık 2005 ≥ 3 kan kültürü alınan
 - 629 monomikrobiyal atak
 - 58 polimikrobiyal atak

460'ı (%73,1) ilk kan kültüründe
564'ü (%89,7) ilk iki kan kültüründe
618'i (%98,2) ilk üç kan kültüründe
628 (%99,8) ilk dört kan kültürü

Düşük risk ile ilişkili faktörler

- Nötrofil sayısı $>100/\text{mm}^3$
- Monosit sayısı $>100/\text{mm}^3$
- Nötropeni süresi $<7-10$ gün
- Kemik iliğinin erken toparlanacağına dair kanıt varlığı
- < 39.0 C ateş
- Malignensinin remisyonda oluşu
- Normal PAAC
- Normal değerlere yakın karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri
- Hastalık görüntüsü olmaması
- Kateter infeksiyonu yok
- Nörolojik veya mental değişiklik olmaması
- Karın ağrısı olmaması
- Ek hastalıklara bağlı komplikasyon olmaması

Neden ampirik tedavi?

- Nötropenik hastalarda infeksiyonlar hızlıca ilerleyebilir
- Ateşli dönemin başlangıcında erken bakteriyel infeksiyonlu hastaların infekte olmayan hastalardan ayırt edilmesi zor
- Bu yüzden tüm nötropenik hastalara ateşin başlangıcından itibaren ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı
- İnfeksiyon ile uyumlu ateşsiz nötropenik hastalara da ateşli hastalardaki gibi antibiyotik tedavisi başlanmalı

"Multinational Association for Supportive Care in Cancer"

- Febril nütropeniye bağlı semptomları
Semptom yok / hafif 5
Semptom orta 3
Ağır semptom veya ölümcül 0
- Hipotansiyon yok (sistolik < 90 mmHg) 5
- KOAH yok 4
- Solid tümör / hematolojik mg olup
önceden fungal enf. Öyküsü yok 4
- Dehidratasyon yok 3
- Ateş başlangıcında hastane dışında olması 3
- < 60 yaş 2

Düşük risk

- MASCC skoru ≥ 21 olan düşük riskli hastalar oral/IV, ayaktan ampirik antibiyotik tedavisi alabilirler
 - Ayaktan tedavi imkanı
 - Daha az maliyet
 - Daha kısa süreli ateş
 - Daha az fungal infeksiyon

Düşük risk

- Hastaneye yatırma?
- Eğitim-hastaneye uzaklık
- Amoksisilin/klavulonat+siprofloksasin
- 48-72. saat viziti

Yüksek risk

- MASCC skoru <21 olan yüksek riskli hastalar ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdır

Yüksek risk

- Hastaneye yatırılmalı
- Sefepim
- Piperasilin-tazobaktam
- İmipenem
- Meropenem
- Sefoperazon/sülbaktam

Antipsödomanal β -laktam
ile monoterapi (AI)

- Hipotansiyon, pnömoni veya antimikrobiyal direnç halinde, birinci basamak rejime başka antimikrobiyaller (aminoglikozidler, fluorokinolonlar veya vankomisin) eklenebilir (**BIII**)

Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)

Characteristic	Score (points) ^a
ECOG performance status	<2: 0 ≥2: +2
Stress-induced hyperglycemia	No: 0 Yes: +2
COPD	No: 0 Yes: +1
Cardiovascular disease history	No: 0 Yes: +1
Mucositis grade ≥ 2	No: 0 Yes: +1
Monocytes	≥ 200/μl: 0 <200/μl: +1

COPD chronic obstructive pulmonary disease, *ECOG* Eastern Cooperative Oncology Group

^aScore ≤ 2 = non-high risk, 0 = low risk (risk of complications 1.1%), 1–2 = intermediate risk (risk of complications 6.2%)

Üç mü? Beş mi?

- İlk ampirik tedavinin etkisini görmek için 3-5 gün
- Pek çok çalışmada hastaların ateşleri 2-7 gün arasında düşüyor (medyan 5 gün)
- Hastanın klinik durumu bozulmadıkça ateş devam etse de 5. güne kadar

Results of a Multicenter, Controlled, Randomized Clinical Trial Evaluating the Combination of Piperacillin/Tazobactam and Tigecycline in High-Risk Hematologic Patients With Cancer With Febrile Neutropenia

Giampaolo Bucaneve, Alessandra Micozzi, Marco Picardi, Stelvio Ballanti, Nicola Cascavilla, Prassede Salutati, Giorgina Specchia, Rosa Fanci, Mario Luppi, Laura Cudillo, Renato Cantaffa, Giuseppe Milone, Monica Bocchia, Giovanni Martinelli, Massimo Offidani, Anna Chierichini, Francesco Fabbiano, Giovanni Quarta, Valeria Primon, Bruno Martino, Annunziata Manna, Eliana Zuffa, Antonella Ferrari, Giuseppe Gentile, Robin Foà, and Albano Del Favero

Group and Event	Combination		Monotherapy		Absolute Difference in Risk	95% CI	Absolute Difference in Risk (95% CI)
	No.	%	No.	%			
All treated patients							
Febrile episode resolution	127 of 187	67.9	90 of 203	44.3	0.23	0.14 to 0.33	
Death	16 of 187	8.5	15 of 203	7.3	0.01	-0.04 to 0.06	
Death resulting from infective cause	11 of 187	5.8	11 of 203	5.4	0.004	-0.04 to 0.05	
AEs	12 of 187	6.4	13 of 203	6.4	0.0001	-0.04 to 0.04	
Withdrawal due to AEs	3 of 187	1.6	5 of 203	2.4	-0.008	-0.03 to 0.01	

Olgu

- 48 yaşında erkek hasta
- Şikayet: halsizlik, kilo kaybı
- Öz geçmiř: özellik yok
- FM: sklera solukluğu dışında patoloji yok

Laboratuvar

- Lökosit:1400 PNL: 200
Hb:8 Trombosit:54000
- Periferik yayma: eritrositlerde anizopoikilositoz, makrositoz, polikromazi, trombosit azalmış
- KCFT; BFT: Normal
- LDH:123
- KIAB: interstisyel blastik hücre infiltrasyonu, %19 dolayında blastik hücre

■ Kİ: AML-M3

■ Remisyon indüksiyon kemoterapisi

■ KT 1. haftasında nötropenik ateş

Fizik bakı/Laboratuvar

- FM'de patoloji saptanmadı.
- Lökosit:908 nötrofil: 130
- Hb: 7
- Htc:20,7
- Trombosit:6.000
- KCFT, BFT: Normal

■ **Ne başlayalım ?**

Yüksek riskli

- Hastaneye yatırılmalı
- Sefepim
- Piperasilin-tazobaktam
- İmipenem
- Meropenem
- Sefoperazon/sülbaktam

Antipsödomanal β -laktam
ile monoterapi (AI)

- Hipotansiyon, pnömoni veya antimikrobiyal direnç halinde, birinci basamak rejime başka antimikrobiyaller (aminoglikozidler, fluorokinolonlar veya vankomisin) eklenebilir (**BIII**)

Yüksek Riskli Hastada Antibakteriyel Tedavi

Seçilecek ajan etkeni ıskalamamalı!!!

“Başlangıç tedavisi uygunsuz olan kanser hastalarında sonuç anlamlı olarak daha kötü”

Dirençli bakteriler

(ESBL pozitif veya karbapenemaz üreten enterikler,

MDR *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp.* vb)

söz konusu olduğunda başlangıç tedavisinin

uygunsuz olma olasılığı daha yüksek: %2-9 vs %31-69

Etken dağılımı ve direnç yapısı

Dirençli bakteriler yakın takip edilmeli (surveyans)

➤ ESBL veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*

➤ Dirençli non fermentatifler

Pseudomonas spp, Acinetobacter spp, Stenotrophomonas spp

➤ Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

➤ Vankomisin dirençli enterokok (VRE)

Sıklığın yüksek olduğu üniteler: de-eskalasyon

Sıklığın düşük olduğu üniteler: eskalasyon

Düşük ???

Yüksek ???

Dirençli mikroorganizma ile infeksiyon olasılığı

- ✓ Hastanın dirençli morganizma ile kolonize olması (tarama kültürleri!)
- ✓ Geniş spektrumlu AB (öz. 3 kuşak SF) kullanmış olması (son bir ay)
- ✓ Ağır hastalığının olması (son dönem kanser, sepsis, pnömoni)
- ✓ Hastane kökenli infeksiyon
- ✓ Uzun süre hastanede yatış ve/veya sık hastaneye yatış
- ✓ Üriner kateterinin olması
- ✓ İleri yaş
- ✓ Yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olması

Klinik durumunun ağırlığı

- ✓ Şok, hemodinamik bozukluk, hipotansiyon, bilinç kaybı
- ✓ Lokalize infeksiyon (pnömoni, enterit, kateter infeksiyonu)
- ✓ Uzun süreli ve ağır kemik iliği yetmezliği (dirençli hastalık)
- ✓ Ek hastalıklar/durumlar (kanama, dehidratasyon, organ yetmezliği)
- ✓ İleri (>60y) yaş

BII

Birincil FEN atağında dirençli morg. nadir görülen merkezler

Dirençli bakteri ile kolonizasyon yoksa

Dirençli bakteri ile geçirilmiş infeksiyon yoksa

Hastanın klinik tablosu ağır /komplike değilse

1. Antipsödomonal sefalosporinler (sefepim, seftazidim) **(AI)***
2. Piperasilin-Tazobaktam **(AI)**
3. Tikarsilin-klavulonat
4. Sefaperazon-Sulbaktam
5. Piperasilin+Gentamisin

*: ESBL sıklığı yüksek merkezlerde kullanılmamalı (BII)

BII

Birincil FEN atağında sıklıkla dirençli morg. görülen merkezler

Dirençli bakteri ile kolonizasyon varlığı

Dirençli bakteri ile geçirilmiş infeksiyon öyküsü

Hastanın klinik tablosunun ağır/komplike olması

1. Tek başına karbapenem **(BII)***
2. Antipsödomonal beta-laktam + aminoglikozit/kinolon **(BIII)****
3. Kolistin + beta-laktam \pm rifampisin **(BIII)**
4. Anti- Gram pozitif ajan (risk varsa) **(CIII)*****

Karbapenemlerin ilk basamak ajan olarak önerildiđi durumlar:

Ağır hastalar (septik-şok tablosu) **(BII)**

veya

Dirençli GNAB ile kolonizasyon veya geęirilmiş infeksiyon **(BII)**

veya

Birincil FEN atağında ESBL üreten bakteri sıklığı yüksek ise **(BIII)**

Karbapenemler/de-eskalasyon
infeksiyon kontrol uygulamalarının yerini tutmaz!!!

Aminoglikozit içeren kombinasyonların uygulanacağı durumlar

1. Ağır hasta (ağır sepsis veya septik şok vb) **(BIII)**
2. Dirençli nonfermentatif bakterilerle infeksiyon riski yüksekse **(BIII)**
 - epidemiyolojik veriler
 - kolonizasyon/infeksiyon öyküsü
 - son bir ay içerisinde karbapenem kullanımı

Piperasilin tazobaktam 4X4,5 gr

Senaryo 1

- Ateşleri düştü
- Kültürlerde üreme yok
- Genel durumu iyi

- Ab Tedavisinin 10. günü 4 gündür ateşsiz

- Nötropeni devam ediyor

- Antibiyotikler kesilebilir mi?
- Nötropeniden çıkana kadar devam edelim mi?

Antibiyotik tedavi süreleri

Başlangıçtan beri stabil olan NBA hastalarında 72s İV tdv sonunda;
hasta 48 saattir ateşsizse antibiyotikler kesilebilir **(BII)**

Hasta halen nötropenik ise 24-48 saat gözlem altında tutulmalı, ateş tekrarlar ise vakit kaybedilmeden kültürler alınıp Ab başlanmalı.

Senaryo 2

- Tedavinin dördüncü günü ateşleri devam ediyor.
- Kültürler negatif
- Fizik bakı normal
- GM(-)
- CMV (-)

■ Meropenem 3X1 gr

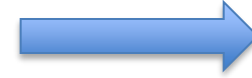
■ Gr(+) etkinlik gerekli mi?

– MRSA

– VRE

Dirençli Gram pozitiflere etkili ajan eklenmesi gereken durumlar

- ✓ Hipotansiyon veya ağır sepsis/septik şok varsa,
- ✓ Kan kültüründe Gram pozitif bakteri üremesi varsa,
- ✓ MRSA veya VRE kolonizasyonu varsa,
- ✓ Katetere bağlı infeksiyon bulguları varsa
- ✓ Deri ve yumuşak doku infeksiyonu bulguları varsa
- ✓ Akciğer infeksiyonu radyolojik olarak gösterilmiş hastalara



CIII

Özet

- Febril Nötropeni enfeksiyon acillerindedir
- Risk değerlendirmesi
- Profilaksi
- Ampirik antipsödömonal ab başla
- 4-7 günlerde ateşi devam eden olgularda fungal enfeksiyon/tedavi ?

To be continued...

15:30-18:30	16:40-17:00	Kahve Arası
	17:00-18:30	Fungal Enfeksiyonların Yönetimi
		Oturum Başkanları: Ayşegül Ulu Kılıç, Canan Ağalar
		İnvaziv Kandidiyazis - Nagihan Didem Sarı
		İnvaziv Pulmoner Aspergilloz - Bilgin Arda
Mukormikoz - Süheyla Kömür		